AUS DEM INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE DER UNIVERSITÄT ZU ROSTOCK
DIREKTOR: PROFESSOR DR. *KEESER*

ZUR PHARMAKOLOGIE DER ADSTRINGENTIEN

(MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ZINKSULFATS UND DES AMMONIUM SULFOICHTHYOLICUM)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VORGELEGT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT ZU ROSTOCK

VON

HORST BOTH

CARL HINSTORFFS HOFBUCHDRUCKEREI / ROSTOCK
1933

REFERENT: PROFESSOR DR. KEESER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Wesen der Adstringierung: Die pharmakologische Gruppe der Adstringentien hat von dem lateinischen Worte adstringere = zusammenziehen ihren Namen (1). Ihr kommen vier biologische Merkmale zu:

1. die hierher gehörigen Mittel schmecken zusammenziehend;
2. sie rufen auf Geweben eine Eiweißkoagulation hervor;
3. sie bewirken auf entzündlich geschwollenen Schleimhautflächen unter Wasserentziehung eine Abschwellung;
4. Sie gerben epithelentblößte abgezogene Häute zu Leder.

Zu den Adstringentien gehören (2) hauptsächlich die Gerbstoffe, gewisse Metallsalze sowie das Kalziumhydroxyd.

Gerbstoffe: Unter Gerbstoffen (1) versteht man verschiedene, in fast allen Pflanzen vorhandene, stickstoffreie, in Wasser, Glyzerin, Alkohol leicht, in wasserfreiem Aether nicht lösliche Stoffe. Aus alkoholischer Lösung (3) lassen sich einzelne kristallinisch zur Abscheidung bringen, während die wässerigen sauer reagierenden Lösungen kolloid sind. Diese wässerigen Lösungen wirken fällend auf Lösungen von Eiweiß, Albuminoiden, Gelatine, Leim (4), Alkaloidsalzen, vielen Metallsalzen und von vielen Basen. Mit Eisenoxydsalzen färben sie sich teils blau-, teils grünschwarz. Die Gerbstoffe sind schwache Säuren, und zwar meistens glukosidische Kondensationsprodukte von Dioxy- oder Trioxybenzoesäuren, namentlich der Gallussäure. Den Weg der Synthese (5) von Gerbstoffen hat besonders Emil Fischer mit Erfolg beschritten. Die Gerbsäure, acidum tannicum, wird aus den Gallae Halepenses gewonnen. Ihr Geschmack ist zusammenziehend; sie übt eine adstringierende, unter Umständen auch oberflächlich ätzende Wirkung aus und kann auf allen zu-

gänglichen Schleimhäuten oder granulierenden Flächen in ½—1 %igen Lösungen aufgebracht werden.

Metall- und Tonerdesalze: Die Affinität (6) der löslichen Silbersalze zu den Eiweißkörpern ist sehr groß, bedeutender selbst als die zum Chlor, und das gebildete Silberalbuminat ist ungemein fest und schwer löslich. Aus diesem Grunde ist die Wirkung der löslichen Silbersalze lokal beschränkt; sie dringt nicht in die Tiefe, vielmehr wird durch den sofort gebildeten, festen und zähen, sich kontrahierenden Schorf das Gewebe in der Umgebung geschützt und ein gewisser Druck auf die Unterlage ausgeübt. Bei der Applikation sehr geringer Mengen von Argentum nitricum bleibt die lokale Wirkung ganz auf die Oberfläche beschränkt und wird so zur adstringierenden. In Hinsicht auf seine gefäßverengernde Wirkung übertrifft nach Beobachtungen am Froschmesenterium das salpetersaure Silber in verdünnter Lösung den Bleiessig. Indikation für den Gebrauch des Argentum nitricum sind Erkrankungen zugänglicher Schleimhäute, des Auges, des Gehörkanals und der Haut. Gelegentlich kommt es auch beim Magenulcus (7) und bei Sommerdiarrhoe der Kinder zur Verwendung. Wenn man das Argentum nitricum auch zunächst zu den adstringierenden Mitteln zählt, es also an die Seite der anderen hierher gehörigen Metallsalze, ferner des Tannins etc. stellt, so verleiht ihm indessen doch seine stark antibakterielle Wirksamkeit, namentlich gegenüber dem Gonokokkus, einen besonderen Charakter. Bernatzik und Vogel weisen ferner darauf hin (6), daß das kristallisierte Kupfersulfat ebenso wie das Zinksulfat Wasser enthält, während das Argentum nitricum wasserfrei kristallisiert, wodurch auch ein Unterschied in der Intensität der Wirkungen bedingt werde. Außer dem Argentum nitricum gehören zu den adstringierenden Metallsalzen namentlich das Cuprum sulfuricum und aceticum (2) sowie Alumen. Bilden die gewebszerstörenden Gifte keine festen, sondern lockere, weiche oder gar wasserlösliche Albuminate, wie z. B. die Quecksilbersalze und insbesondere die Arsen- und Antimonverbindungen, so fehlt ihnen die adstringierende Wirkung. Umgekehrt ist die Aetzwirkung bei denjenigen Verbindungen gering oder ganz fehlend, die wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit oder ihres ge-

ringen Diffusionsvermögens nur eine schwache und äußerst oberflächliche chemische Wirkung entfalten können; dazu gehören, abgesehen von den Gerbstoffen, die folgenden Oxyde und Salze: Zinkoxyd, Zincum oxydatum, Plumbum oxydatum, Plumbum carbonicum; Liquor Plumbi subacetici, ferner Wismutsalze. Die basischen, in Wasser unlöslichen Wismutsalze, wie z. B. das Bismutum subnitricum, werden von Schleimhäuten, selbst katarrhalisch stark erkrankten, nicht merklich resorbiert, ebensowenig von granulierenden Wundflächen. Wo sie aber mit frischen Wunden in Berührung kommen, werden sie in lösliche Form gebracht, resorbiert und können dann eine Wismutvergiftung herbeiführen. Andere basische und ebenfalls unlösliche Bi-Verbindungen sind das Bismutum subgallicum (Dermatol) und das Bismutum subsalicylicum. Weitere Wismutverbindungen sind Xeroform (Tribromphenolwismut), Orphol (β Naphtolwismut), Airol (Wismutoxyjodidgallat). Als Adstringens — gleichzeitig als Antisepticum — werden ferner verschiedene Aluminiumsalze verwendet, deren bekanntestes Liquor Aluminii subacetici (Burowsche Flüssigkeit) ist. Bernatzik und Vogel (6) behaupten, daß auf dem Verhalten zu den proteinartigen Stoffen des Körpers die adstringierende und blutstillende, desgleichen die fäulnishemmende und antifermentative Wirksamkeit des Alauns und anderer Tonerdesalze beruhe. Auf Schleimhäuten und wunden Stellen tritt die kaustische wie die adstringierende Wirkung der Salze typisch und nahezu in derselben Weise wie nach Anwendung von Zinkvitriol zutage, während dieses in seiner Eigenschaft als Antisepticum von Alaun und essigsaurer Tonerde übertroffen wird.

Kalziumhydroxyd: In Wasser zu ca. 0,15 % gelöst (2), als Aqua Calcis bezeichnet, adstringiert örtlich; es verbindet sich mit Fettsäuren zu unlöslichen Seifen und verdichtet so die lipoiden Bestandteile und Kittsubstanzen der Gewebe, wozu die mechanisch deckende Wirkung des sich bildenden Kalziumkarbonats kommen mag. Die geringe Konzentration des Kalkwassers schließt Aetzwirkung aus, seine alkalische Natur befähigt es, das zähe, der entzündeten Schleimhaut anhaftende Muzin zu lösen und dadurch reinigend zu wirken, sowie auch schädigende Säuren

— wie bei dem sauren Darmkatarrh der Brustkinder — zu neutralisieren.

Die Wirkung adstringierender Mittel. Wirkung auf Eiweiß und Blut: Die Kenntnis der Veränderungen, die Eiweißstoffe (8) in Berührung mit Gerbstoffen erleiden, ist für das Verständnis der örtlichen Gewebswirkungen von Adstringentien von grundlegender Bedeutung. Wird Tanninlösung zu neutralen Lösungen von Eiweißstoffen und Leim zugesetzt, so entstehen weiße Tannineiweiß- oder Leimniederschläge, die unlöslich in Wasser, löslich in einem Ueberschuß von Eiweiß oder Leim, in Essigsäure, Milchsäure und ätzenden Alkalien sind. Hühner- und Serumeiweiß werden durch Zinksalze gefällt (9). Das Optimum befindet sich wahrscheinlich bei der Konzentration, bei der die Metallionen ziemlich vollständig an Eiweiß gebunden sind, so daß in der Lösung wenig oder keine Metallionen zurückbleiben. Im Ueberschuß des Metallsalzes oder anderer Salze tritt eine Lösung des gefällten Eiweißes ein. Wird Tannin (8) zu einer Blutlösung zugesetzt, so entsteht an der Berührungsstelle ein Niederschlag von Tanninalbuminat, der beim Schütteln schwindet (gegen Lackmus alkalische Reaktion); bei weiterem Zusatz von Tannin bleibt der sich neu bildende Niederschlag ungelöst (Eintritt der sauren Reaktion). Ebenso verhält sich Lymphe hinsichtlich der Fällbarkeit der Eiweißstoffe. Der Blutfarbstoff erleidet ebenfalls eine Aenderung. Eine Blutlösung zeigt nach längerem Stehen mit Tanninlösung den Absorptionsstreifen des sauren Hämatins. Ob Tannin hämolytisch wirkt, ist nicht entschieden.

Die entzündungshemmende Wirkung: Die Adstringentien verursachen an Wundflächen oder Schleimhäuten eine mehr oder minder feste und dichte Lage koagulierter oberflächlicher Zellschichten (2); die dem Adstringens zugänglichen Drüsen und Lymphspalten werden dadurch zum Teil verstopft, die Drüsenzellen selbst aber auch verändert und sekretionsunfähig, sodaß die behandelte Stelle trocken wird. Sie wird weiter blaß und schrumpft, weil die kleinsten Gefäße zur Kontraktion gebracht und in ihren Wandungen verdichtet werden. Damit wird das Hauptelement der Entzündung, die seröse Gewebs-

durchtränkung durch Transsudation, und ebenso die Emigration der Blutzellen aus den Gefäßen eingeschränkt oder ganz aufgehoben. Wurde z. B. eine Tanninlösung (8) bei schon eingetretener Entzündung angewandt, so sistierte die Diapedese der Blutkörperchen mit dem Beginn der Tanninberieselung. Auch das neutrale Kalziumchlorid (2) darf in gewisser Richtung als Adstringens, und zwar als fernwirkendes Adstringens bezeichnet werden. Bei Tieren, denen subkutan oder intravenös Chlorkalzium injiziert wird, treten die Erscheinungen der Entzündung bei Applikation von entzündungserregenden Stoffen z. B. auf das Auge überhaupt nicht oder nur abgeschwächt auf: die Conjunctiva reagiert nicht wie sonst mit starker Hyperämie, Chemosis und Eiterung; Pleura- und Perikardergüsse, die durch manche Infektionen und Vergiftungen sonst erzeugt werden, bleiben aus, die Entstehung von Hautexanthemen und Ekzemen wird verhindert oder doch erschwert. Es scheint somit, daß der resorbierte Kalk die kleinsten Blut- und vielleicht auch Lymphgefäße abdichtet und für Plasma und Blutkörperchen weniger permeabel macht. Auch sprechen für die erhöhte Entzündungsbereitschaft des Organismus bei Kalziummangel die Untersuchungen von Henselmann (10), der die Haut von Schwangeren gegen Entzündungsreize wesentlich weniger resistent fand. Groll (10) sieht die entzündungshemmende Wirkung des Kalziums durch dessen Eigenschaft bedingt, den Quellungsdruck herabzusetzen, d. h. das Wasserbindungsvermögen der Gewebszellen zu vermindern. Ebbecke konnte den Nachweis erbringen, daß Ca die Zellmembramen dichtet, während Kraus und Zondek die Ursache der Ca-Entzündungshemmung in einer Beeinflussung des H-Ionengleichgewichtes sehen. Nicht nur durch Injektionen, sondern auch vom Darmkanal aus (2) kommt die Allgemeinwirkung zustande, jedoch langsamer und in geringerem Grade. Innerlich können beim Menschen 100 cm^3 2 %ige Chlorkalziumlösung ohne Schaden oder Kalziumlaktat kaffeelöffelweise (3,0 pro dosi, 10,0 pro die) gegeben werden. Bei katarrhalischer Rhinitis, Jodschnupfen und Asthma ist durch zwei- bis dreitägige Kalkbehandlung in der Regel eine wesentliche Besserung zu erreichen. Gewissermaßen als fernwirkende Adstringentien

dürfen wahrscheinlich auch einige andere Stoffe betrachtet werden: In Versuchen über die Reaktionsempfindlichkeit der Haut gegen entzündungserregende Reize (Crotonöl) hat Luithlen (2) gefunden, daß die subkutane oder intravenöse Vorbehandlung mit artfremdem oder arteigenem Serum oder Plasma mit Wittepepton, Gelatine, Kieselsäure oder Stärke sogleich oder schon in wenigen Tagen bewirkt, daß die Haut auf Entzündungsreize viel schwächer als sonst reagiert; auch wiederholte Aderlässe haben den gleichen „antiphlogistischen" Erfolg wegen des kompensatorischen Eintritts von Gewebsplasma ins Blut. Endlich darf nicht übersehen werden, daß die Adstringentien auch ätiotrop wirken (2), daß nämlich durch sie auch die Entzündungserreger betroffen, d. h. pathogene Mikroben getötet und, was wahrscheinlich noch wichtiger ist, die entzündlichen zytolytischen Fermente und die bei jeder Zellnekrose entstehenden phlogogenen Stoffe gefällt oder zerstört werden. Mit der Beseitigung dieser Substanzen nimmt dann auch die Erregung der sensiblen Nervenenden, der Schmerz, ab: die Adstringentien wirken auf diese Weise auch schmerzlindernd.

Die Gerbung: Der die Gerbung bedingende Vorgang (1) beim Einlegen tierischer Kutis in nicht alkalische Lösungen von pflanzlichen, mineralischen und künstlichen Gerbstoffen verläuft in zwei Phasen. In der ersten Phase handelt es sich um Adsorption eines umgekehrt geladenen, gelösten oder wenigstens fein suspendierten, meist kolloiden Gerbmittels durch ein hydrophiles Kolloid, d. h. die eingeweichte Haut. Im Anfang ist dieser Adsorptionsprozeß reversibel, d. h. der Niederschlag löst sich sowohl in Wasser als in einem Ueberschuß von Gelatine, Eiweiß, Wundsekret wieder auf. Später, in der zweiten Phase, wird infolge der längeren Einwirkung aus der Adsorption, die einen rein physikalisch-chemischen Vorgang darstellt, eine chemische Verbindung, bei der das Kollagen denaturiert wird und der Fähigkeit, beim Kochen rasch in Leim überzugehen, verlustig geht. Der Prozeß ist jetzt nicht mehr reversibel; wir haben fertiges, fäulnisunfähiges Leder vor uns, in dem aber mikroskopisch durchaus die Faserstruktur der Haut erhalten ist.

Wirkung auf Muskeln, Sehnen und Ner-

ven: Von der Annahme ausgehend, daß bei Anwendung von Tanninlösungen auf Schleimhäuten auch die darunter gelegenen Muskeln von der Tanninlösung ergriffen werden, hat Hennig den Einfluß des Tannins bei direkter Aufbringung untersucht. Messungen am Musculus sartorius dekapitierter Frösche ergaben, daß nach dem Baden in einer Tanninlösung — ähnlich wie bei der Totenstarre — der Elastizitätsmodulus zunahm (8), während sich der Elastizitätsumfang verminderte. Je tiefer bei unmittelbarer Anwendung Tanninlösung in den Muskel eindrang, um so weniger reagierte er auf galvanische Reizung. Komiyama (11) fand bei seinen Versuchen mit Adstringentien an der Rattenschwanzsehne folgendes: Metallsalz-Adstringentien wirken besonders stark. Essigsaure Tonerde und Bleiwasser bewirken im Gegensatz zu anderen Eiweißfällungsmitteln wie Alkohol, Phenol, Sublimat, eine Verkürzung der Sehne des Rattenschwanzes unter Verminderung ihrer Dehnbarkeit. Die Erscheinung ist zu messenden Versuchen über die „zusammenziehende" Wirkung metallischer Adstringentien brauchbar und spricht außerdem für eine wesentliche Mitbeteiligung des Bindegewebes bei der Adstriktion. Tannin macht keine erhebliche Verkürzung, wirkt jedoch der Säurequellung entgegen.

Verhalten zu roten Blutkörperchen und Bewertung der Adstringentien mit Hilfe derselben: Die Einwirkung der Gerbstoffe auf die in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten roten Blutkörperchen ist eine der Einwirkung auf die Haut analoge, nur daß die Adsorption an die Oberfläche der Blutkörperchen viel schneller vor sich geht als bei der Haut, wo das Adstringens nur langsam zwischen alle Fasern eindringt. Die Oberfläche der Blutkörperchen liegt eben allseitig frei zutage und ist so groß, daß für die Adsorption die denkbar günstigsten Bedingungen vorliegen. Die Gerbsäure geht mit der Substanz der Blutkörperchen (1) Verbindungen, die in verdünnter Essigsäure unlöslich sind, ein. Die durch das Adstringens beladenen Blutkörperchen ballen sich zusammen und flocken aus (agglutinieren). Tannin ruft eine schnelle und vollständige Ausflockung hervor (5) mit starker Beschleunigung der Senkungs-

geschwindigkeit der Erythrozyten (8). Der Sauerstoffverbrauch der Erythrozyten wird durch Tannin schon in so schwacher Konzentration gehemmt, daß dies die erste nachweisbare Wirkung des Tannins überhaupt ist. Bei der Prüfung der Adstringentien hinsichtlich der Intensität ihrer Wirkung auf rote Blutkörperchen hat Kobert (3) acht Klassen unterschieden. Nach seiner Blutkörperchenmethode lassen sich alle Gerbmittel der Gerbtechnik und alle löslichen Adstringentien bewerten. Kobert fand bei seinen Versuchen mit defibriniertem Blut, daß für den Nachweis kleiner Mengen von Adstringentien serumfreie Blutkörperchen geeigneter sind als im Serum suspendierte. Für den Nachweis großer Dosen ist dagegen die Anwesenheit des Serums ohne Schaden; im Gegenteil, es vermehrt wesentlich das Volumen des sich bildenden Niederschlages. Kobert verwandte für diese Versuche die Körperchen des Hammelblutes, die von allen Blutkörperchenarten fast die unempfindlichsten sind: Je empfindlicher eine Blutkörperchenart ist, desto größer ist der mögliche Fehler bei der Bestimmung der Wirksamkeitsgrenze; je unempfindlicher die Blutkörperchenart ist, desto kleiner ist dieser Fehler.

Wirkung auf Bakterien, Schimmelpilze und Hefe: Das Wachstum der Apiculatushefen (8) wird durch Tannin wenig beeinflußt. Eine erhebliche Gärungshemmung rief erst 0,5 %ige Tanninlösung hervor. Durch gewaschene Hefezellen konnte Kobert die Erythrozyten für seine Wertbestimmung der Adstringentien mit Hilfe der Agglutination nicht ersetzen. In faulendem Blut oder Eiweiß sollen nach Tanninzusatz schon nach Stunden die Bakterien unbeweglich werden und der Geruch verschwinden. Im Tabakinfus wurde die Bakterienentwicklung gehemmt durch Zusätze von 1 Teil Tannin auf 666 Teile Nährflüssigkeit. Cholerabazillen wurden in Fleischkulturen durch Tannin nach 1½ Stunden langer Einwirkung getötet. Walliczek (8) fand, daß Bacterium coli commune und Staphylococcus aureus bei einer Einwirkungszeit von 2 Stunden schon von 0,5 %igen Tanninlösungen getötet wurden, während Bazillus anthracis bzw. seine Sporenform selbst bei 24stündiger Einwirkung einer 10 %igen Lösung entwicklungsfähig blieben und nur eine

leichte Verzögerung im Wachstum zeigten. Digallussäure wirkt in größerer Konzentration auf Aspergillus niger und Penicillium glaucum abtötend. Auch die gelösten Bleisalze (6) sind starke Gifte für Mikroorganismen. Dies und ihre zusammenziehende Wirkung machen sie brauchbar bei Katarrhen und offenen Geschwüren. Die bakterizide Wirkung von Zinksalzen ist gering (9), was auf die starke Lipoidfällung in den Grenzschichten zurückgeführt wird, wodurch eine Abdichtung entsteht und das Eindringen des Zinks verhindert wird.

Resorptive Wirkungen und tödliche Mengen: Die Kenntnis etwaiger resorptiver Wirkungen ist für die Frage einer entfernten adstringierenden Wirkung von besonderer Bedeutung. Es besteht noch nicht Einheitlichkeit der Ansichten darüber, ob Tannin vom Darm aus in das Blut übertreten und im Harn zur Ausscheidung gelangen kann und welchen Umwandlungen der nicht als Gerbstoff oder Gallussäure in den Ausscheidungen erscheinende Anteil des eingeführten Gerbstoffs unterliegt. Jedenfalls ist in keinem Versuche unveränderte Gerbsäure im Blute und Harn aufgefunden worden und hiermit die Annahme einer entfernten adstringierenden Wirkung der Gerbstoffe jenseits der Verdauungswege als widerlegt anzusehen. Ferner kommt nach den Versuchen von Heinz und Stockman (8), die Tannin ins strömende Blut injizierten, dem Tannin keine Wirkung auf den Blutdruck und auf die Weite der Blutgefäße zu. Den Einfluß des Tannins auf den Stoffwechsel zu untersuchen, war von Interesse mit Rücksicht auf seine örtlichen Wirkungen auf die Schleimhäute der Verdauungswege (mögliche Resorptionsverzögerung) und auf die chemische Verwandschaft des Tannins, das als Digallussäure angesehen wurde, mit der Benzoe- und Salicylsäure, denen ein ausgesprochener Einfluß auf die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung zugeschrieben wird. Aus neuerer Zeit liegen Untersuchungen von Spiro (8) am Hund mit großen Gaben Tannigen und von Reichenau an sich selbst mit Tannin vor, die unter sich eine gewisse Uebereinstimmung, nämlich Verminderung der Stickstoffausfuhr im Harn, zeigen; nur gibt letzterer an, eine Steigerung der Harnsäureausscheidung beobachtet zu haben. Hesse (8) sah bei Katzen nur eine

leicht verzögerte Magenentleerung. Die Tätigkeit der im ganzen Verdauungskanal verbreiteten Schleimdrüsen (2) wird durch adstringierende Mittel gehemmt. Auch werden durch sie die in der Darmflüssigkeit gelösten oder suspendierten Albuminoide gefällt und bilden mit den Adstringentien unlösliche Verbindungen; der Darminhalt wird somit konsistenter und trockener. Aus Hesses Versuchen geht hervor, daß die Wirkung des Tannins auf der Adstringierung der Schleimhaut beruht. Wirkungen auf die Darmbewegungen konnte auch Frey (8) nicht beobachten. Pathologisch gesteigerte Sekretionen von Wasser und von Schleim wurden in verschiedener Weise beeinflußt. Die erstere wurde nicht verändert, die Schleimabsonderung dagegen durch 1 %igen Tanninzusatz so gut wie vollständig unterdrückt. Bauer (8) hat in seinen Versuchen die tödlichen Mengen von Tannin und Tannigen an Fröschen, Katzen und Hunden, Rost diejenigen von Alkalitannat an Kaninchen festgestellt. In Bauers Versuchen an Fröschen bewirkte Tannin in mit Natriumkarbonat in der Injektionsspritze gemischter, deutlich alkalischer Lösung, subkutan injiziert, Mattigkeit, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, die aber nicht immer deutlich ausgesprochen war, Muskelschwäche und Tod. Hunde zeigten bei Einspritzung von Tannin in stark durch Natriumkarbonat alkalisch gemachter, Eiweiß nicht fällender Lösung in das Blut neben Erbrechen und Diarrhöen und bei wiederholter Einspritzung neben Ikterus bisweilen Somnolenz, stets aber fortschreitende Kachexie. Bei der Sektion sah man den Magendarmkanal namentlich in den oberen Abschnitten hochgradig verändert: Hyperämie, bisweilen Ekchymosen in der Magenschleimhaut, einmal tiefgreifende Geschwüre in der Pars pylorica; stets Hyperämie und Ekchymosen im oberen Dünndarm, einmal croupösen Belag der Schleimhaut. Bei Katzen beherrschte Somnolenz das Vergiftungsbild. Nach Injektion von nicht zu hohen Dosen (nicht über 0,04 g auf 1 kg) in die Vene zeigten Katzen nach 12- bis 24stündigem relativen Wohlbefinden eine zunehmende Betäubung, die 24 bis 36 Stunden anhalten konnte. Unter Dyspnoe, Schwäche und hochgradiger Betäubung erlosch plötzlich die Atemtätigkeit. Eine harnvermindernde Wirkung kommt den Gerbstoffen nicht zu; bisweilen tritt aber

nach Tanninzufuhr eine Harnverhaltung ein. — Unter nicht näher bekannten Umständen sollen beim Menschen nach äußerlicher Anwendung von Gerbsäure auf Schleimhäuten Zeichen von Allgemeinvergiftung in Form von Benommensein und Hautausschlägen aufgetreten sein (8); ob sie wirklich der Gerbsäure zuzuschreiben sind, muß bezweifelt werden: Bei der ausgedehnten Anwendung der Gerbsäure würden sie schwerlich so vereinzelt geblieben sein. Genauere Angaben über Dosierung und beobachtete Wirkungen macht nur Victor Lange, der nach Pinselung des entzündeten Rachens mit einer Tanninlösung (1 : 15) neben starker Schwellung und Sekretion der Schleimhaut, Oedem des weichen Gaumens und der Uvula ein juckendes universelles Urticariaexanthem auftreten sah. Der Patient gab an, „leichtes Benommensein" gespürt zu haben. Auch behauptete dieser, früher schon zweimal ähnliche Erscheinungen an sich erlebt zu haben. Jürgensmeyer, Schramm und Krüger (8) sahen nach Pinselung, Insufflation oder Nasendusche unter Anwendung von Tannin bei Katarrhen der oberen Luftwege wohl Schwellung der Schleimhäute, teilweise Dyspnoe, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Tränenträufeln, Jucken am ganzen Körper, aber kein Exanthem. Schramm gibt außerdem an, dreizehn Jahre früher nach einer Nasendusche (1 : 300) ein quaddelförmiges Exanthem über den ganzen Körper erlebt zu haben. Eine nach gleichzeitiger Anwendung von Tanninumschlägen und Kaliumpermanganatbädern bei ausgedehntem Hautekzem entstandene akute Vergiftung (Hautentzündung, Durchfälle) ist nach E. Harnack auf gebildetes Pyrogallol zurückzuführen.

Theurapeutische Anwendung von Zink-Ichthyolsalbe in der Rostocker Augenklinik. Die Verwendung eines adstringierend wirkenden Schwermetalls (Zn) in Kombination mit Ichthyol hat sich bei der Behandlung einer Reihe von Erkrankungen der Conjunctiva des Auges besonders bewährt. Die hierbei angewendete Salbe wird in folgender Weise verordnet:

Ammon. ichthyol.	0,15
Zinc. oxyd.	5,0
Amyl. tritic.	3,0
Vaselin. americ. alb.	15,0

Nach etwa dreitägiger Massage des Bindehautsackes mit Zinkichthyol wird z. B. die nachherige Abschabung des Epithels ohne jegliche Beschwerde mit fast minimaler Sekretion vertragen. Das Zinkichthyol hat weiter den Vorzug, daß es einer ganzen Reihe von Indikationen gerecht wird. Nicht nur wirkt es bei den Diplobazillenkatarrhen geradezu spezifisch, sondern es sind, wie von Peters seinerzeit ausgeführt wurde, auch die ekzematösen Erkrankungen der Lidhaut und die von ihnen fortgeleiteten Katarrhe der Bindehaut von diesem Mittel in der günstigsten Weise beeinflußt worden, und auch eine ganze Reihe chronischer Bindehautkatarrhe oder Veränderungen unbekannter Herkunft sprechen auf dieses Mittel an. Wie die Wirkung des Ichthyols, insbesondere in dieser schwachen Dosierung, kombiniert mit Zincum oxydatum, zu erklären ist, ist schwer zu sagen. Empirisch steht fest, daß es auch bei anderweitigen ekzematösen Erkrankungen eine gute Wirksamkeit zeigt. Auffallend ist die geringe oder fast fehlende Reizung nach dem Gebrauch des Mittels, welcher in allen Fällen von einer sichtbaren Abblassung der Schleimhaut gefolgt ist, und es ist wohl nicht ohne weiteres zu entscheiden, ob und welche Eigenschaften neben der antiseptischen Wirkung dieses Mittels in Betracht kommen. Was die gefäßkontrahierende Wirkung der Ichthyolsalze anbetrifft, so konnten Kobert und seine Schüler (6) bei Versuchen, bei denen Blut mit Zusatz von Ichthyolnatrium oder Ichthyolammonium durch überlebende Organe geleitet wurde, niemals Verengerung, sondern stets eher eine Erweiterung der Gefäße nachweisen. Hervorzuheben ist besonders, daß nur die Kombination von Zinkoxyd und Ammonium sulfoichthyolicum in der an der Rostocker Augenklinik üblichen Form die erwähnten guten therapeutischen Wirkungen aufweist, während jede der beiden Komponenten einzeln angewandt, diese Wirkungen nicht besitzt.

Um einige Anhaltspunkte für die Erklärung dieser Wirksamkeit des Zinkichthyols auf Katarrhe der Bindehaut zu erhalten, unternahmen wir eine Reihe von Modell- und Tierversuchen, die zunächst kurz geschildert seien.

VERSUCHE.

Wirkung von Zinksalzen und Ammonium sulfoichthyolicum auf isoelektrische Gelatine: Zu den folgenden Versuchen stellte ich eine 0,5 %ige Lösung von isoelektrischer Gelatine, die aus dem Handel bezogen wurde, und die in der Tabelle I angegegebenen 12 Pufferlösungen von verschiedenem p_H — in Anlehnung an die von Nelle (12) ausgeführten Versuche — her.

Tabelle I. Pufferlösungen.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
1/3 molares Natriumazetat in ccm	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1/3 molare Essigsäure in ccm	0,31	0,62	1,25	2,5	5	10						
5 molare Essigsäure in ccm							2	4	8	16	32	64
Aq. dest. ad	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
p_H =	6,3	6,0	5,7	5,4	5,1	4,7	4,4	4,1	3,8	3,5	3,2	2,9

Von diesen Standard-Pufferlösungen wurden je 3 ccm in je 1 Reagenzglas eingebracht; dann wurden in diese 12 Reagenzgläser je 1 ccm 0,5 %ige Gelatine, ferner je 5 ccm 96 %iger Alkohol (als Sensibilisator der Gelatine) sowie je 1 ccm der auf ihre fällende Wirkung zu untersuchenden Substanzen unter Variation ihrer Konzentration eingetragen. In Vorversuchen wurde zunächst festgestellt, daß isoelektrische Gelatine in der angegebenen Konzentration durch Zusatz von 5 ccm 96 %igem Alkohol — ihrem bei p_H = 5,0 liegenden isoelektrischen Punkt entsprechend — in einem Bereich von p_H = 5,7 bis p_H = 4,7 ausgefällt wurde.

a) Zinksulfat.

Tabelle II.

p_H =	6,3	6,0	5,7	5,4	5,1	4,7	4,4	4,1	3,8	3,5	3,2	2,9
5 % $ZnSO_4$	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	−	−
0,1 % $ZnSO_4$	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	−	−	−
0,01 % $ZnSO_4$	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	−	−	−	−

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß durch Zinksulfat negativ aufgeladene Gelatine im untersuchten Bereich von p_H = 6,3—5,7 ausgefällt wird; es handelt sich also hier um die bei der Gerbung (s. o.) zu beobachtenden zwei Wirkungsphasen: Adsorption des entgegengesetzt geladenen Zinks durch die Gelatine, dadurch Entladung und Ausfällung der Gelatine; außerdem Entstehen einer chemischen Bindung unter Bildung von Zinkgelatinat. Daß das in der zweiten Phase gebildete Zinkalbuminat auf der sauren Seite nicht ebenfalls zur Ausfällung gelangt, beruht möglicherweise darauf, daß es durch überschüssige Essigsäure bzw. Schwefelsäure sofort wieder in Lösung gebracht wird.

b) Zinkchlorid.

Tabelle III.

p_H =	6,3	6,0	5,7	5,4	5,1	4,7	4,4	4,1	3,8	3,5	3,2	2,9
0,1 % $ZnCl_2$	+++	+++	++	++	+	+	(+)	–	–	–	–	–
0,01 % $ZnCl_2$	+++	+++	+++	++	+	+	(+)	–	–	–	–	–

Aehnliche Verhältnisse wie beim Zinksulfat beobachten wir auch beim Zinkchlorid; da Lösungen von $ZnCl_2$ infolge Bildung von $Zn(OH)_2 + 2HCl$ sauer reagieren, dürften die Lösungen etwas saurer gewesen sein, als in der Tabelle angegeben ist; hierauf ist wohl die weniger stark fällende Wirkung zurückzuführen, die $ZnCl_2$ gegenüber $ZnSO_4$ im Sauren besitzt. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die vorstehenden Versuche mit wasserlöslichen Zinksalzen ausgeführt wurden, in dem vorerwähnten Rezept der Augenklinik jedoch ZnO verordnet wird, das als solches wasserunlöslich ist. Die pharmakologischen Eigenschaften des ZnO bestehen aber nicht nur aus adsorbierenden, sondern auch aus adstringierenden (14), bei Aufbringung auf stark entzündete Wundflächen sogar aus stark reizenden Wirkungen (15). Nach dem Grundsatz: „Corpora non agunt nisi soluta“ muß hierbei angenommen werden, daß im Wundsekret bzw. auf der Bindehaut des Auges das ZnO in lösliche Zinkverbindungen übergeführt wird, die dann die für sie typischen Wirkungen entfalten.

c) Ammonium sulfoichthyolicum.

Tabelle IV.

=	6,3	6,0	5,7	5,4	5,1	4,7	4,4	4,1	3,8	3,5	3,2	2,9
% A.s.	—	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
% A.s.	+	+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	(+)
% A.s.	(+)	+	+	++	+++	+++	++	+	—	—	—	—
% A.s.	+	+	++	+++	+++	+++	+	—	—	—	—	—

Wie Tabelle IV zeigt, kommt auch dem Ammonium sulfoichthyolicum eine fällende Wirkung auf sensibilisierte Gelatinelösungen zu. Deutliche Ausflockung wird allerdings nur durch verhältnismäßig hohe Konzentrationen verursacht, bei denen die fällende Wirkung des Anions besonders deutlich in Erscheinung tritt.

d) Fällende Wirkung einer Mischung von Zinksulfat und Ammonium sulfoichthyolicum auf sensibilisierte Gelatinelösungen.

Tabelle V.

=	6,3	6,0	5,7	5,4	5,1	4,7	4,4	4,1	3,8	3,5	3,2	2,9
% $ZnSO_4$,5% A.s.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	(+)

Wie zu erwarten war, zeigen sich bei Zusatz einer 0,1 %igen Zinksulfatlösung und einer Lösung von 0,5 %igem Ammonium sulfoichthyolicum sowohl nach der sauren wie nach der alkalischen Seite vom isoelektrischen Punkt der Gelatine deutlich Ausflockungen.

Messung der Oberflächenspannung: Die Messung der Oberflächenspannung wurde bei einer Temperatur von 14,8° Celsius durch Bestimmung der Tropfenzahl der verschiedenen Lösungen vorgenommen (Tropfpipette nach Traube).

Tabelle VI.

Lösungen	Tropfenzahl
Aqua destillata	122
0,5 %iges Zinksulfat	108
0,1 %iges Zinksulfat	109
0,5 %iges Zinkchlorid (angesäuert)	104
0,1 %iges Zinkchlorid (rein gelöst)	106
5 %iges Ammonium sulfoichthyolicum	durchfloß die Kapillare ohne Tropfenbildung.
0,5 %iges Ammonium sulfoichthyolicum	146

Die Oberflächenspannung des Wassers wird durch $ZnSO_4$ und $ZnCl_2$ etwas vergrößert, durch Zinkchlorid etwas mehr als durch Zinksulfat. Dagegen setzt Ammonium sulfoichthyolicum die Oberflächenspannung des Wassers stark herab.

Wirkung auf Paramäcien: In 0,5 %iger Zinksulfatlösung wurden Paramäcien nach einer Stunde, in 0,1 %igem Zinksulfat nach 2 Stunden 20 Minuten abgetötet. 0,5 %iges Zinkchlorid wirkte nach 45 Minuten, 0,1 %iges Zinkchlorid nach einer Stunde 35 Minuten tötlich, während dieselben Konzentrationen von Ammonium sulfoichtyolicum in 1½ bzw. 1¾ Stunden abtötend wirkten. Zincum sulfoichthyolicum in 0,5 %iger Lösung brachte Paramäcien nach 65 Minuten, in 0,1 %iger Konzentration nach 1½ Stunden zum Absterben. Hieraus ergibt sich, daß Paramäcien gegenüber Zinkchlorid stärker wirksam ist als Zinksulfat, und daß außerdem auch Ammonium sulfoichthyolicum eine beachtliche Wirkung aufweist, die in ihrer Stärke etwa zwischen der von Zinksulfat und der von Zinkchlorid steht. Wird anstelle von Ammonium sulfoichthyolicum Zincum sulfoichthyolicum verwendet, so nimmt die abtötende Kraft zu.

Wirkung von $ZnSO_4$, $ZnCl_2$, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum auf Blutserum: Um nicht nur an dem Modell der Gelatine die fällenden Wirkungen der vorgenannten Substanzen zu prüfen, untersuchten wir auch ihren Einfluß auf die Eiweißkörper des Blutserums. Von einer 10 %igen Rinderblutserumlösung in Tyrode wurden je 5 ccm in je ein Reagenzglas gebracht und 0,5 ccm einer Lösung von Zinksulfat, Zinkchlorid, Ammonium sulfoichthyolicum oder Zincum sulfoichthyolicum hinzugesetzt:

Tabelle VII.

5 ccm Serum + 0,5 ccm:	Fällung:
0, 5 % $ZnSO_4$	+
0, 1 % $ZnSO_4$	+
0,01 % $ZnSO_4$	—
0, 1 % $ZnCl_2$	+
0,01 % $ZnCl_2$	—

5 ccm Serum + 0,5 ccm:	Fällung:
0, 5 % Ammonium sulfoichthyolicum	+
0, 1 % Ammonium sulfoichthyolicum	—
0,01 % Ammonium sulfoichthyolicum	—
0, 5 % Zincum sulfoichthyolicum	+
0, 1 % Zincum sulfoichthyolicum	+
0,01 % Zincum sulfoichthyolicum	—

Es zeigte sich somit in Uebereinstimmung mit den oben geschilderten Versuchen, daß sowohl die Zinksalze als auch Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum in höheren Konzentrationen fällend auf das Serumeiweiß wirken, die Zinksalze und Zincum sulfoichthyolicum stärker als Ammonium sulfoichthyolicum.

Wirkung auf Erythrozyten: Auch die Untersuchungen, in denen der Einfluß der in Rede stehenden Substanzen auf die Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit, die ja auch als Entladungsvorgang betrachtet wird, geprüft wurde, zeigten, daß die Senkungsgeschwindigkeit durch Zinksulfat, Zinkchlorid, Ammonium- und Zincum sulfoichthyolicum in gleicher Stärke beeinflußt wird. Zu den Versuchen wurde eine 5 %ige Aufschwemmung von defibriniertem Rinderblut in Tyrode verwandt; es wurden 20 ccm der Blutaufschwemmung mit 1 ccm der zu prüfenden Lösung bzw. — zur Kontrolle — mit 1 ccm Tyrode angesetzt.

Tabelle VIII.

Versuche mit 0,5 %igen Lösungen.

Kontrolle mit Tyrode:	Senkung nach $3^1/_2$ Stunden: 0,9 cm Senkung nach $6^1/_2$ Stunden: 1,2 cm
Zinksulfat:	Senkung nach $3^1/_2$ Stunden: 0,9 cm Senkung nach $6^1/_2$ Stunden: 1,5 cm
Zinkchlorid:	Senkung nach $3^1/_2$ Stunden: 0,8 cm Senkung nach $6^1/_2$ Stunden: 1,5 cm
Ammonium sulfoichthyolicum:	Senkung nach $3^1/_2$ Stunden: 0,8 cm Senkung nach $6^1/_2$ Stunden: 1,4 cm
Zincum sulfoichthyolicum:	Senkung nach $3^1/_2$ Stunden; 0,9 cm Senkung nach $6^1/_2$ Stunden: 1,6 cm

Tabelle IX.

Versuche mit 0,1 %igen Lösungen.

Kontrolle mit Tyrode:	Senkung nach 3½ Stunden:	1,1 cm
	Senkung nach 6½ Stunden:	1,4 cm
Zinksulfat:	Senkung nach 3½ Stunden:	0,9 cm
	Senkung nach 6½ Stunden:	1,5 cm
Zinkchlorid:	Senkung nach 3½ Stunden:	0,8 cm
	Senkung nach 6½ Stunden:	1,5 cm
Ammonium sulfoichthyolicum:	Senkung nach 3½ Stunden:	0,8 cm
	Senkung nach 6½ Stunden:	1,65 cm
Zincum sulfoichthyolicum:	Senkung nach 3½ Stunden:	0,9 cm
	Senkung nach 6½ Stunden:	1,65 cm

Auch nach 24 Stunden zeigten sich keine besonderen Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit; sowohl bei dem Zusatz der 0,5 — als auch einem solchen der 0,1 %igen Lösungen wurden in allen Reagenzgläsern Fällungen beobachtet. In einer weiteren Versuchsreihe, bei welcher statt 1 ccm jeder Lösung 5 ccm zu der Blutaufschwemmung hinzugesetzt wurden, traten bei Zinksulfat und Zinkchlorid wiederum Fällungen, bei Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum dagegen Hämolyse auf.

Wirkung auf die Hefegärung: Die Versuche wurden in einem Gärapparat mittels der von Willstätter und Steibelt angegebenen Apparatur unter Einhaltung der von Nelle (12) angegebenen Bedingungen an einer untergärigen Hefe, und zwar dem Stamm B der Rostocker Brauerei „Mahn & Ohlerich", bei konstanter Temperatur von 37 ° im Wasserbad vorgenommen. Die in dem Gärkolben der Apparatur entstandene Kohlensäure entwich in einen mit Olivenöl gefüllten Kolben, aus welchem sie die entsprechende Menge Oel verdrängte, die in einen Meßzylinder abfloß. Nach 4 Stunden wurde die Menge des in die Meßzylinder geflossenen Oeles abgelesen. Zu den Versuchen verwandte ich täglich frische Hefe, deren Gärvermögen durch einen Kontrollversuch festgestellt wurde. Die gärungshemmende bzw. -fördernde Wirkung der in verschiedenen Konzentrationen untersuchten oben ge-

nannten Substanzen ist aus dem Vergleich mit dem Resultate des Kontrollversuchs ersichtlich. Die Versuche setzte ich in folgender Weise an:

20 ccm 1 %ige Glukoselösung
+ 4 ccm Citratpuffer — a) $p_H = 6{,}67$ b) $p_H = 9{,}15$
+ 0,2 g Hefe
+ 1 ccm x.

x = 1) Aqua destillata (Kontrollversuch)
2) Zinksulfat
3) Ammonium sulfoichthyolicum
4) Zincum sulfoichthyolicum.

a) Versuche bei $p_H = 6{,}67$.

1) Kontrollversuch: 20 ccm Kohlensäure
0,5 % Zinksulfat: 17 ccm Kohlensäure
0,1 % Zinksulfat: 18 ccm Kohlensäure
0,01 % Zinksulfat: 19 ccm Kohlensäure.

Ergebnis: In den untersuchten Konzentrationen hemmt Zinksulfat die Hefegärung. Diese Schädigung des Vergärungsvermögens der Hefe war nach der in den oben geschilderten Versuchen festgestellten eiweißfällenden Wirkung des Zinksulfats zu erwarten gewesen.

2) Kontrollversuch: 21 ccm Kohlensäure
0,5 % Ammonium sulfoichthyolicum: 29,5 ccm Kohlensäure
0,1 % Ammonium sulfoichthyolicum: 30 ccm Kohlensäure
0,01 % Ammonium sulfoichthyolicum: 29,5 ccm Kohlensäure.

Ammonium sulfoichthyolicum fördert bereits bei Zusatz von 1 ccm einer 0,01 %igen Lösung zu 24 ccm Versuchsflüssigkeit erheblich die Hefegärung.

3) Kontrollversuch: 21,5 ccm Kohlensäure
0,5 % Zincum sulfoichthyolicum: 31 ccm Kohlensäure
0,1 % Zincum sulfoichthyolicum: 30,5 ccm Kohlensäure
0,01 % Zincum sulfoichthyolicum: 22,5 ccm Kohlensäure.

Bei Zusatz von Zincum sulfoichthyolicum überwiegt auch in höheren Konzentrationen (0,1— und 0,5 %) die fördernde Wirkung.

b) Versuche bei $p_H = 9{,}15$.

Kontrollversuch: 22 ccm Kohlensäure
0,5 % Zinksulfat: 18 ccm Kohlensäure
0,5 % Ammonium sulfoichthyolicum: 29 ccm Kohlensäure
0,5 % Zincum sulfoichthyolicum: 30 ccm Kohlensäure.

Bei p_H = 9,15 liegen somit die Verhältnisse ebenso wie bei p_H = 6,67. Schon aus dem Ergebnis der bisher mitgeteilten Befunde, das im übrigen durch die weiter unten geschilderten Versuche bestätigt wird, ergibt sich, daß Ammonium sulfoichthyolicum nicht als Adstringens angesehen werden kann, wohl aber die Zinksalze. Besteht doch die erste Wirkung des Tannins, eines typischen adstringierenden Mittels, in einer Hemmung des Sauerstoffverbrauchs von roten Blutkörperchen, weiter in einer Gelatinierung (Verdichtung) der Zellen, der in höheren Konzentrationen grobflockige Ausfällung folgt. Infolge dieser Eiweißfällung wird das normale Gefüge des Gewebes zerstört, etwa vorhandene Gifte können nun besser eindringen bzw. Medikamente (wie in unserem Fall das Ammonium sulfoichthyolicum) können eine stärkere Tiefenwirkung entfalten (13).

Wirkung auf die Mäuseschwanzsehne: Die Untersuchungen an der Sehne des Mäuseschwanzes wurden mit 2 %igen Lösungen von Zinksulfat, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum angestellt. Zu diesem Zwecke wurde das eine Ende der Sehne am Boden eines Becherglases fixiert und das andere Ende mit einem Schreibhebel verbunden. Die nunmehr gespannte Sehne wurde während des Versuches von 100 ccm der zu prüfenden Lösung umspült. Bei Einwirkung von Zinksulfat zeigte die Kurve auf dem Kymographion eine Verkürzung der Sehne. Ammonium sulfoichthyolicum hatte keine Wirkung, während Zincum sulfoichthyolicum wiederum eine Verkürzung der Sehne hervorrief.

Prüfung der entzündungshemmenden Wirkung: Auf der enthaarten Bauchhaut eines Kaninchens setzte ich durch Pinselung mit Analgit eine Entzündung, die dann mit 0,5 %igen Lösungen von Zinksulfat, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum behandelt wurde. Die entzündungshemmende Wirkung dieser Mittel war unverkennbar; am deutlichsten jedoch beim Zinksulfat, unter dessen Einwirkung die entzündliche Schwellung der Haut innerhalb weniger Stunden völlig schwand, während an den Stellen, auf die Ammonium- bzw. Zincum sulfoichthyolicum aufgebracht wurde, zwar auch die Rötung schneller als in der unbehandelten Kon-

trolle verschwand, die Schwellung jedoch zwar schneller als in der Kontrolle, aber langsamer als bei der Behandlung mit Zinksulfat sich zurückbildete.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Es wurden untersucht die fällenden Wirkungen von $ZnCl_2$, $ZnSO_4$, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum auf sensibilisierte Gelatine.

$ZnSO_4$ und $ZnCl_2$ fällen auch noch in 0,01 %iger Konzentration sensibilisierte Gelatine, und zwar besonders in dem Gebiet, dessen Reaktion auf der alkalischen Seite des isoelektrischen Punktes der Gelatine liegt.

Auch Zusatz von Ammonium sulfoichthyolicum führt zur Ausflockung sensibilisierter Gelatine, jedoch nur in höheren Konzentrationen und dann besonders in dem Gebiete, dessen Reaktion auf der sauren Seite des isoelektrischen Punktes der Gelatine liegt.

Zincum sulfoichthyolicum flockt ebenfalls sensibilisierte Gelatine aus und zwar nach beiden Seiten vom isoelektrischen Punkt der Gelatine.

2. Lösungen von $ZnSO_4$ bzw. $ZnCl_2$ in Aq. dest. haben eine etwas höhere Oberflächenspannung als Aq. dest.; durch Ammonium sulfoichthyolicum wird die Oberflächenspannung des reinen Wassers herabgesetzt.

3. $ZnCl_2$, $ZnSO_4$, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum töten Paramäcien in 0,5- und in 0,1 %iger Konzentration in spätestens 2 Stunden ab. Am stärksten wirksam ist $ZnCl_2$, dann folgen Zincum- und Ammonium sulfoichthyolicum und zuletzt $ZnSO_4$. Die Unterschiede waren indessen nur gering.

4. $ZnSO_4$, $ZnCl_2$ und Zincum sulfoichthyolicum fällen bis zu einer Verdünnung von 0,1 % das Eiweiß des Blutserums; Ammonium sulfoichthyolicum weist diese Wirkung nur bis zu einer Verdünnung von 0,5 % auf.

5. Zusatz von $ZnSO_4$ bzw. $ZnCl_2$ zu Aufschwemmungen von Blutkörperchen verursachte Fällungen, Zusatz von Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum unter den eingehaltenen Bedingungen Hämolyse.

6. Die Vergärung von Traubenzucker durch Hefe

wurde durch Zusatz von $ZnSO_4$ gehemmt, durch Zusatz von Ammonium sulfoichthyolicum und auch von Zincum sulfoichthyolicum gefördert, und zwar in Konzentrationen von 0,5 % bis 0,01 %.

7. $ZnSO_4$ und Zincum sulfoichthyolicum bewirkten in 2 %iger Konzentration eine Verkürzung der Mäuseschwanzsehne, Ammonium sulfoichthyolicum war wirkungslos.

8. Bei der vergleichsweisen Prüfung der entzündungshemmenden Wirkung von $ZnSO_4$, Ammonium sulfoichthyolicum und Zincum sulfoichthyolicum an der durch Pinselung mit Analgit entzündeten Kaninchenbauchhaut erwies sich $ZnSO_4$ als am stärksten antiphlogistisch wirksam.

9. Ueber die Ursache der therapeutischen Wirksamkeit der Kombination von ZnO und Ammonium sulfoichthyolicum ist folgendes zu sagen: ZnO, das als solches wasserunlöslich ist, wirkt adsorbierend; dazu kommt — offenbar auf Grund teilweiser Ueberführung des ZnO in eine lösliche Zinkverbindung — auf Schleimhäuten und Wundflächen eine adstringierende und in höheren Konzentrationen eine ätzende Wirkung. Bei der Adstriktion wird das Eiweiß der Zellen in Richtung einer Koagulation beeinflußt; hierdurch wird das normale Gefüge der Zellen gelockert und zerstört; infolgedessen können etwa vorhandene Gifte bzw. Arzneimittel eine größere Tiefenwirkung entfalten.

Ammonium sulfoichthyolicum besitzt keine adstringierenden Wirkungen im engeren Sinne; es verändert auch das Eiweiß, jedoch nicht stets in Richtung einer Koagulation, sondern bei bestimmten Konzentrationen im Sinne einer Peptisation; ferner wirkt es antiphlogistisch. Hierzu kommt eine — von uns Paramäcien gegenüber festgestellte — abtötende Wirkung, die mit Rücksicht auf die geringen Kenntnisse, die wir bisher über die Art der Wirksamkeit des Ammonium sulfoichthyolicum besitzen, bakteriologisch weiter geprüft werden sollte.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Keeser für die Ueberlassung des Themas sowie für die hilfreichen Anleitungen bei Anfertigung der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) R. Kobert in E. Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. „Ueber die Bewertung der Adstringentien mit Hilfe von Blutkörperchen.“ S. 24, 26—28, 31, 1919.
2) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 3. Auflage, S. 165, 202, 276, 361, 479, 482, 1914.
3) R. Kobert, Sitzungsberichte und Abhandlungen der naturforschenden Gesellschaft zu Rostock. Neue Folge. „Ueber das Verhalten der Adstringentien zu roten Blutkörperchen.“ Verlag Warkentien, Rostock. Bd. VI, S. 11, 12, 16—18, 25—27. 1915.
4) F. Möller, „Ueber eine Verbesserung der biologischen Bewertung pflanzlicher Gerbstoffe.“ Dissertation, Rostock, 1919, S. 5.
5) F. Sachse, „Beiträge zur biologischen Prüfung von Gerbstoffen.“ Dissertation, Rostock, 1914. S. 12, 29, 31, 32.
6) Itsuro Yagi, „Einiges über Adstringentien und deren Ersatzmittel in der Augenheilkunde.“ Dissertation, Rostock 1902. S. 16, 19, 20, 23—26, 44—48.
7) E. Kobert in A. Eulenburg, Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde, 4. Auflage. „Silberpräparate“.
8) E. Rost in A. Heffter, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. II, S. 1525—1530, 1532, 1539—1545. 1924.
9) H. Jaeger cit. nach L. Krehl und W. Straub, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 159, S. 151, 1931.
10) E. Starkenstein, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. XIII, S. 385, 397, 400. 1929.

11) T. Komiyama, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 112, S. 28. 1926.
12) Th. Nelle, Zur Pharmakologie des Magnesiums und Calciums. Dissertation, Rostock 1931.
13) H. Handowsky, Pharmakologie in ihren modernen Problemstellungen. 1931. S. 182.
14) P. Trendelenburg, Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnung. 1931, S. 45.
15) E. Poulssen, Lehrbuch der Pharmakologie 1930, S. 514.
H. H. Meyer, R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie 1920, S. 559.

Lebenslauf.

Ich, Horst, Eduard, Ludwig Both, wurde am 3. Februar 1908 als Sohn des Kreistierarztes Wilhelm Both in Schrimm (Prov. Posen) geboren. Vom Jahre 1917 bis 1919 besuchte ich das humanistische Gymnasium in Lissa (Prov. Posen), Schrimm und Bromberg (Prov. Posen). Nach Uebergabe der Provinz Posen an den polnischen Staat besuchte ich das humanistische Gymnasium in Potsdam und in Jauer (Prov. Schlesien), wo ich Ostern 1926 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1926 ab studierte ich Medizin an den Universitäten zu Marburg, Breslau und Rostock, wo ich im März 1929 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Anschließend studierte ich an den Universitäten zu Jena, Breslau und Rostock.

Am 16. Dezember 1932 bestand ich in Rostock die ärztliche Staatsprüfung.